

**UNIVERSIDAD LAICA ELOY ALFARO DE MANABÍ**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA VIDA Y**  
**TECNOLOGÍAS**  
**CARRERA DE INGENIERÍA AMBIENTAL**

**Modalidad de titulación: Artículo Académico**

**Previo a la Obtención del Título de Ingeniero Ambiental**

**TEMA:**

Evaluación del riesgo ambiental del fármaco azitromicina utilizando las especies *Scenedesmus sp* y *Litopenaeus vannamei* como bioindicadores

**AUTORES:**

Meunier Zambrano Jordy Moisés

Moreira Vera Jhonny Josué

**TUTORA:**

Dra. Dayanara María Macías Mayorga

**PERIODO**

2025-1

## CERTIFICACIÓN DEL TUTOR

En calidad de docente tutor(a) de la Facultad de Ciencias de la Vida y Tecnologías de la Universidad Laica “Eloy Alfaro” de Manabí, CERTIFICO:

Haber dirigido, revisado y aprobado preliminarmente el Trabajo de Integración Curricular bajo la autoría de los estudiantes **Jordy Moisés Meunier Zambrano y Jhonny Josué Moreira Vera**, legalmente matriculados en la carrera de Ingeniería ambiental, período académico 2025-1, cumpliendo el total de **384 horas**, cuyo tema del proyecto o núcleo problémico es “**Evaluación del riesgo ambiental del fármaco azitromicina utilizando las especies *Scenedesmus sp* y *Litopenaeus vannamei* como bioindicadores**”

La presente investigación ha sido desarrollada en apego al cumplimiento de los requisitos académicos exigidos por el Reglamento de Régimen Académico y en concordancia con los lineamientos internos de la opción de titulación en mención, reuniendo y cumpliendo con los méritos académicos, científicos y formales, y la originalidad de este, requisitos suficientes para ser sometida a la evaluación del tribunal de titulación que designe la autoridad competente.

Particular que certifico para los fines consiguientes, salvo disposición de Ley en contrario.

Manta, 08 de agosto de 2025

Lo certifico,

---

Dra. Dayanara Macías Mayorga PhD  
Docente Tutor(a)  
Área: Toxicología ambiental y Ecotoxicología

## DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Meunier Zambrano Jordy Moisés y Moreira Vera Jhonny Josué, egresados de la facultad de Ciencias de la Vida y Tecnologías, de la carrera de Ingeniería ambiental, libre y voluntariamente declaramos que la responsabilidad del contenido de la presente investigación titulada " **Evaluación del riesgo ambiental del fármaco azitromicina utilizando las especies *Scenedesmus sp* y *Litopenaeus vannamei* como bioindicadores**" corresponde exclusivamente al tutor y patrimonio intelectual del autor, dejando establecido que aquellos aportes intelectuales de otros autores se han referenciado debidamente en el texto de dicho trabajo.

---

Jordy Moisés Meunier Zambrano  
CI. 1351567530

---

Jhonny Josué Moreira Vera  
CI. 1313816140

## **DEDICATORIA**

Este trabajo, en primer lugar, se lo dedico a Dios, por brindarme esa sabiduría, fortaleza y motivación durante todo este proceso.

A mis padres, por ser la base de apoyo en cada etapa de mi vida académica, por ser ejemplo de esfuerzo, perseverancia, amor y confianza para seguir adelante a pesar de las adversidades.

A toda mi familia, seres queridos y amigos que creyeron en mí, que con sus palabras de aliento y confianza fueron un impacto positivo en mi carrera; a todos ellos, gracias por ser parte importante y fundamental de esta meta y logro alcanzado.

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, le agradezco a Dios por darme la vida, salud, fortaleza y sabiduría necesarias para haber llegado hasta aquí y culminar esta etapa tan importante.

A mis padres, Gonzalo Carlos Meunier Azúa y Zoila Virginia Zambrano Álvarez, por su amor incondicional, por enseñarme el valor del esfuerzo y la perseverancia y por ser el pilar fundamental de inspiración y apoyo en todo momento.

A mis familiares y amigos, por acompañarme con palabras de aliento, comprensión y paciencia durante este proceso.

Con gratitud y estimación a mi tutora, la Dra. Dayanara Macías Mayorga, por su orientación, conocimientos, compromiso y paciencia en el desarrollo de este trabajo para llegar a este éxito final.

Finalmente, a los docentes de la carrera, por compartir e impartir sus enseñanzas y experiencias que contribuyeron en mi formación profesional, y a todas esas personas que de alguna u otra manera fueron parte importante para llegar donde estoy.

## **DEDICATORIA**

Dedico en primer lugar este trabajo a Dios, por darme la fortaleza y sabiduría necesarias para culminar esta etapa. A mi familia, especialmente a mis padres por su esfuerzo y sacrificio que son la base de cada uno de mis logros, este triunfo también es suyo. Dedico este trabajo a quienes creyeron en mí incluso cuando yo dudaba.

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, agradezco a Dios por brindarme vida, salud, sabiduría y fortaleza para culminar esta importante etapa de mi formación profesional. A mi mamá Viviana Vera y a mi papá Benito Moreira, por su amor incondicional, esfuerzo constante y sacrificios realizados para verme crecer y alcanzar mis metas. Gracias por ser mi ejemplo de perseverancia y por creer siempre en mí. A mis hermanos Michael y Belinda, por su apoyo, motivación y compañía a lo largo de este camino. A mi novia Nicole por su paciencia, comprensión y palabras de aliento en los momentos más desafiantes; su apoyo fue fundamental para no rendirme. A mi tutora Dayanara Macias por su gran ayuda, su orientación académica, dedicación y valiosos aportes durante el desarrollo de esta investigación. A mis docentes, por compartir sus conocimientos y contribuir significativamente a mi formación profesional. Finalmente, a la ULEAM, por brindarme la oportunidad de formarme académicamente y proporcionarme las herramientas necesarias para alcanzar este logro.

## **Evaluación del riesgo ambiental del fármaco azitromicina utilizando las especies *Scenedesmus sp* y *Litopenaeus vannamei* como bioindicadores**

Jordy Moisés Meunier Zambrano; Jhonny Josué Moreira Vera; Macías-Mayorga Dayanara  
Universidad laica Eloy Alfaro de Manabí. Facultad de Ciencias de la Vida y Tecnologías.  
Carrera de Ingeniería Ambiental

### **Resumen**

El objetivo de este trabajo fue evaluar el riesgo ambiental del fármaco azitromicina utilizando las especies *Scenedesmus sp* y *Litopenaeus vannamei* como bioindicadores. Un ensayo de toxicidad con la especie *Scenedesmus sp* fue realizado. Cuatro concentraciones de exposición (10, 20, 40 y 80 mg/l de azitromicina) más un control fueron testadas. A las 24, 48, 72 y 96 horas de exposición se determinó la densidad celular. En el caso de *L. vannamei* dos ensayos fueron realizados. El primero fue un ensayo de toxicidad aguda para determinar la concentración letal media (CL50), y las concentraciones utilizadas fueron 100, 200, 400 y 800 mg/l de azitromicina. Este ensayo tuvo una duración de 96 horas. En adición, un bioensayo de exposición no forzada fue llevado a cabo en un sistema multicompartimentado. Dentro de este sistema los organismos fueron expuestos a un gradiente lineal de concentración con 10, 20, 40, 80, 100 y 200 mg/L de azitromicina. Todos los tratamientos más el control (0 mg/l) fueron testados por triplicado. Cada hora se realizó el conteo de los organismos en cada compartimentado. Este ensayo tuvo una duración de cuatro horas y fue realizado en total oscuridad. Los resultados demuestran que el fármaco azitromicina ejerce un efecto inhibitorio sobre el crecimiento de la microalga *Scenedesmus sp*. Por el contrario, la CL50 de azitromicina en *L. vannamei* fue >800mg/L. Sin embargo, en el ensayo de exposición no forzada con *L. vannamei* se observó un 44% de fuga desde la primera hora en la concentración de 200 mg/L de azitromicina. Este mismo porcentaje se determinó a la tercera hora en la concentración de 100 mg/L de azitromicina. La combinación de bioensayos letales (CL50), subletales (crecimiento algal) y comportamentales (fuga) permitió una evaluación integral de la toxicidad de la azitromicina, demostrando que este antibiótico representa un riesgo ambiental y puede generar efectos adversos a distintos niveles de organización biológica.

**Palabras claves:** *Scenedesmus sp*, *Litopenaeus vannamei*, CL50, ensayo de fuga, azitromicina

## 1. INTRODUCCIÓN

Los contaminantes emergentes, también llamados contaminantes de preocupación emergente, son sustancias químicas o materiales que se detectan últimamente en las aguas y cuya presencia puede suponer un riesgo para el medio ambiente y salud humana (Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico, 2018).

Los contaminantes emergentes son compuestos que, gracias al avance que ha experimentado la química analítica en estos últimos años, pueden ser cuantificados en las aguas hasta niveles de concentración muy bajos. En consecuencia, no se trata de nuevas sustancias, sino de compuestos que hasta la actualidad no se habían podido determinar, aunque se usaran en todo tipo de aplicaciones. La posibilidad de poder medir con seguridad hasta niveles tan bajos es el extraordinario avance que ha experimentado la espectroscopía de masas acoplada a cromatografía de gases y líquida. El número de sustancias que pueden considerarse emergentes es indeterminado e incluye fármacos de uso humano o veterinario; plaguicidas, antiparásitos y otros biocidas; aditivos de materiales empleados como antioxidantes, retardantes de llama, plastificantes, protectores anticorrosivos; productos del hogar como detergentes, cosméticos, fragancias, cremas, y drogas.

El riesgo se determina atendiendo a la peligrosidad y a la concentración de las sustancias en el agua. En relación con la peligrosidad, bastantes contaminantes emergentes se comportan como disruptores endocrinos, aunque pueden tener otros efectos tóxicos. Sobre los contaminantes emergentes todavía existe un cierto desconocimiento en cuanto a los riesgos que suponen. La salud de las personas, la biodiversidad y el medio ambiente podrían correr peligro. Sin embargo, sí se sabe que estos microcontaminantes no se pueden eliminar en las estaciones depuradoras donde se realizan los tratamientos de las aguas residuales. Esto se debe a que pueden acumularse en medios acuáticos naturales. Una vez que llegan ahí, provocan daños y efectos negativos al equilibrio de los ecosistemas y en las especies que estos albergan (Aquaefundacion, 2021).

La azitromicina es un antimicrobiano de la familia de los macrólidos cuya actividad bacteriostática consiste en inhibir la síntesis proteica de las bacterias, al unirse al ribosoma de estas. Es eficaz frente a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus spp*, y patógenos responsables de la neumonía atípica como *Legionella pneumophila*, *Chlamydia*

*pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*. Presenta buena actividad in vitro frente a *Haemophilus influenzae*, pero aplicando criterios de farmacocinética y farmacodinámica (PK/PD) la sensibilidad es muy baja, por lo que no es un fármaco de primera elección en infecciones causadas por este microorganismo.

La azitromicina es un antibiótico ampliamente utilizado en infecciones del tracto respiratorio, oídos y transmisión sexual; debido a sus aplicaciones variadas y a un mal manejo de los desechos médicos, se ha reportado la presencia de azitromicina en plantas de tratamiento de agua residual (PTAR), alcantarillados y en otros cuerpos de agua. En América Latina, la azitromicina se ha identificado como un contaminante emergente en aguas residuales, donde se cuantificó con una concentración de 6000 a 11000 ngL<sup>-1</sup>. (Núñez Salazar, 2024). La resistencia antimicrobiana es un fenómeno natural, sin embargo, su tasa de aparición se está acelerando debido a la exposición continua a antibióticos en el medio ambiente por vertimientos de aguas residuales domésticas e industriales (Huertas Rodríguez, 2023).

Las microalgas también pueden utilizar los antibióticos como fuentes de carbono y energía, y pueden realizar la descomposición de antibióticos mediante distintos procesos, tales como la biodegradación. Este proceso puede describirse como una catálisis enzimática de dos fases; en la primera etapa, los antibióticos son metabolizados en compuestos más hidrofílicos; en la segunda fase, estos compuestos pueden ser catalizados por otro grupo de enzimas para producir moléculas más pequeñas con distintos efectos biológicos. (Núñez Salazar, 2024).

Un estudio realizado por Martínez-Alcalá, 2020 determinó qué antibióticos son los que se encuentran en las Estaciones Depuradoras de Aguas Residuales (EDAR) y a qué concentraciones, y si una vez descargados sus efluentes en el medio ambiente, pueden provocar algún riesgo ecotoxicológico para los diferentes organismos acuáticos. De 17 antibióticos analizados en los influentes de las EDAR, solo 3 fueron detectados en el 100 % de las muestras analizadas (azitromicina, ciprofloxacina y ofloxacino), de los que, tras el proceso de depuración, solo se detectó la azitromicina en el 100 % de las muestras. El antibiótico que se encontró a una mayor concentración en los influentes estudiados fue la claritromicina (2850 ng L<sup>-1</sup>), mientras que, tras los diferentes procesos de depuración, en los efluentes, el antibiótico que se encontró a una mayor concentración fue la azitromicina

(1110 ng L<sup>-1</sup>). Al realizar la evaluación del riesgo ecotoxicológico de los efluentes, dos EDAR obtuvieron una valoración del riesgo media para la claritromicina y azitromicina, mientras que para el resto de EDAR, el riesgo resultó insignificante.

Una tesis realizada en la Universidad del País Vasco (UPV/EHU), incluyó el análisis de la farmacontaminación durante la primera ola de la pandemia (abril-julio 2020). En concreto, este proyecto, enmarcado dentro de la iniciativa *Basque Sustainable Pharmacy*, midió las concentraciones de algunos fármacos empleados en los pacientes con Covid-19, en la EDAR de Crispijana, que recoge, entre otras, las aguas residuales del municipio de Vitoria-Gasteiz (incluyendo las aguas residuales hospitalarias). Se midió por primera vez a nivel mundial el impacto de la hidroxicloroquina en el medio ambiente y, por segunda vez a nivel mundial el de lopinavir. En este sentido Saioa Domingo Echaburu, autora de la tesis confirma que "Para la mayoría de los fármacos más relevantes utilizados en la primera ola pandémica del SARS-CoV-2 en Vitoria-Gasteiz, la información sobre sus posibles efectos nocivos en el medio ambiente es escasa", exceptuando el caso de azitromicina, del que se han registrado 105 estudios. "Teniendo en cuenta las concentraciones ambientales medidas en el estudio, se estimó un riesgo ecotoxicológico moderado para azitromicina y bajo para hidroxicloroquina y lopinavir-ritonavir"

En los estudios de evaluación del riesgo medioambiental (ERA) de los medicamentos exigidos por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) se deben incluir datos de toxicidad en algas, crustáceos y peces, pero no en procariotas. La versión actualizada del ERA ya corrige este aspecto en el caso de los antibióticos. Hay que tener en cuenta que la azitromicina es un fármaco incluido en la lista de observación (*Watch list*) europea, por lo que es un fármaco cuya toxicidad resulta preocupante. Asimismo, la Ivermectina muestra una toxicidad moderada para peces y algas y una toxicidad extremadamente alta para invertebrados (Torrente, 2022).

Un trabajo realizado por Gonzales (2023) estudió la toxicidad ejercida por dos fármacos azitromicina e hidroxicloroquina, sobre *Chlamydomonas reinhardtii*, una especie de microalga de agua dulce. Para ello, se expuso a la microalga a concentraciones crecientes de cada uno de los contaminantes de forma individual. Los resultados revelan que la azitromicina inhibe el crecimiento microalgal incluso a las concentraciones más bajas ensayadas (0,5 - 2,5 mg·L<sup>-1</sup>). En cambio, fueron necesarias concentraciones más elevadas de hidroxicloroquina para observar afectación en este parámetro. Esto se refleja en los

valores de concentración efectiva media (EC50) obtenidos a las 72 horas de exposición a ambos antimicrobianos, siendo la EC50 para la azitromicina de  $0,80 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  y la EC50 para la hidroxiclороquina de  $19,43 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ . En cuanto al análisis de la viabilidad celular y la tasa de fotosíntesis, bajas concentraciones de azitromicina provocan alteraciones en la actividad fotosintética de *C. reinhardtii*, mientras que la hidroxiclороquina, en las concentraciones testadas ( $10\text{-}30 \text{ mg L}^{-1}$ ), disminuye la viabilidad celular. Futuros ensayos en donde se evaluaran los efectos combinados de ambos contaminantes ayudarían a ampliar el conocimiento sobre su modo de acción en los ambientes naturales.

La azitromicina, al igual que otros antibióticos macrólidos, inhibe la síntesis de proteínas bacterianas al unirse e interferir con el ensamblaje de la subunidad ribosómica grande 50S y el crecimiento de la cadena polipeptídica naciente. (J.Parnhamabc, 2014). Por todo lo anteriormente expuesto, el objetivo de este trabajo fue evaluar el riesgo ambiental del fármaco azitromicina utilizando las especies *Scenedesmus sp* y *Litopenaeus vannamei* como bioindicadores.

## 2. METODOLOGÍA

### 2.1 Bioensayos con la especie *Scenedesmus sp*

El ensayo de toxicidad se realizó en matraces Erlenmeyer de 125 ml de capacidad. Cuatro concentraciones de exposición (10, 20, 40 y 80 mg/l de azitromicina) más un control fueron testadas por triplicado. En cada uno de los ensayos 100 mL del cultivo de microalga que fueron colocados por matraz (unidad experimental). A cada matraz se le añadió la concentración del fármaco de manera que quede disuelta en los 100 mL de microalga. A las 24, 48, 72 y 96 horas de exposición se realizó el conteo de microalgas mediante una cámara Neubauer para así determinar la densidad celular.

Para el conteo celular se utilizó una cámara de Neubauer (Figura 1) de 0,1 mm de profundidad, la cual consta de nueve cuadrados con lados de 1 mm (área total de recuento =  $9 \text{ mm}^2$ ). Cada uno de los cuales corresponde a un volumen de  $0,1 \text{ } \mu\text{l}$ . Para la observación de las microalgas se utilizó el microscopio óptico binocular (LABOMED, modelo Lx500).

La fórmula para la determinación de la densidad celular es la siguiente:

$$DC = N \times 10^4 \times (F.d)$$

Dónde:

DC = densidad celular ( $\times 10^4$  cel/mL)

N = promedio de células presentes en 1 mm<sup>2</sup> (0,1  $\mu$ l). Este número de células se divide de acuerdo con el número de cuadrantes contados. Por ejemplo, si se contaron 245 en los 4 cuadrantes de una de las dos cámaras, entonces la población de células corresponde a:  $61,25 \times 10^4$  cel/mL.

$10^4$  = factor de conversión de 0,1  $\mu$ l a 1 ml

F.d = factor de dilución (cuando se considera necesario diluir la muestra).

F.d: (Vol i.+ Vol. F / vol. i).

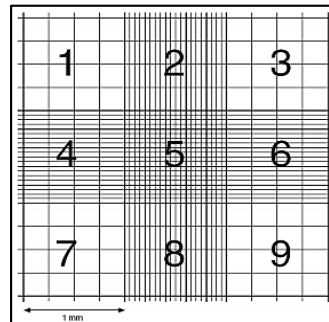


Fig. 1 Cuadrantes de la Cámara Neubauer. El conteo celular será realizado en los cuadrantes 1, 3, 7 y 9.

## 2.2 Bioensayos con la especie *Litopenaeus vannamei*

Especímenes de camarón blanco (*L. vannamei*) en estado PL 20 fueron utilizados en ensayos de exposición forzada para determinar la potencial toxicidad del fármaco azitromicina. Los organismos se obtuvieron en granjas de acuicultura. Una vez en el laboratorio los camarones fueron aclimatados durante una semana en tanques de 32 L, fotoperiodo natural de 12 h / 12h (luz: oscuridad) y aireación constante.

### 2.2.1 Bioensayo de exposición forzada con el camarón blanco *L. vannamei* para determinación de la CL50

Este ensayo de toxicidad aguda fue realizado en unidades experimentales de 500 ml, cuatro concentraciones del fármaco azitromicina fueron testadas: 100, 200, 400 y 800 mg/l de azitromicina, más un control. Cada concentración de exposición fue considerada

un tratamiento de exposición. Los tratamientos y el control fueron testados por triplicado. Seis individuos de *L. vannamei* fueron colocados en cada unidad experimental. El ensayo tuvo una duración de 96 horas, y la respuesta a observar fue la mortalidad de los organismos. Durante las 24, 48, 72, y 96 horas del experimento se contabilizó el número de organismos muertos.

Una vez determinada CL50, este valor fue utilizado como referencia para establecer las concentraciones a utilizar en el posterior ensayo de exposición no forzada (ensayo de fuga).

## 2.2.2 Bioensayo de exposición no forzada con el camarón blanco *L. vannamei*

Individuos de *L. vannamei* fueron utilizados en ensayos de fuga (avoidance) para evaluar la potencial toxicidad del fármaco azitromicina a través de la respuesta de sensibilidad de los organismos. Estos ensayos son una herramienta útil ya que nos permiten conocer la capacidad de los organismos a percibir contaminantes e ir a zonas menos contaminadas.

Para el ensayo de fuga se utilizó un sistema multicompartimentado con siete compartimentos. Cada compartimento tuvo una longitud de 27 cm, y capacidad para un volumen de 300 mL. Todo el sistema tuvo una longitud de 189 cm y capacidad para un volumen de agua de 2100 mL (Fig.2).

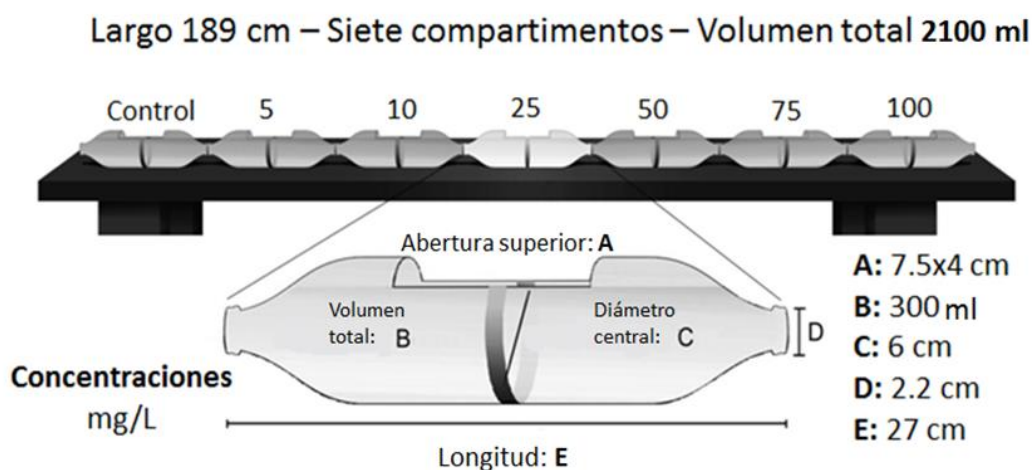


Fig.2 Sistema multicompartimentado para los ensayos de exposición no forzada

Con la finalidad de crear un gradiente de contaminación lineal, seis concentraciones de exposición a azitromicina fueron testadas más un control. Las concentraciones utilizadas

fueron: 10, 20, 40, 80, 100 y 200 mg/l. Cada concentración representó un tratamiento de exposición. Estos tratamientos fueron colocados de forma individual en un compartimento del sistema tal como se describe en Araújo *et al.* (2014). Cada tratamiento más el control fueron testado por triplicado. Una vez preparado el gradiente lineal de contaminación, se introdujeron 3 organismos en cada compartimento, con un total de 21 organismos por sistema, y 63 organismos por test. Los experimentos se llevaron a cabo en oscuridad. Cada hora durante las cuatro horas de ensayo se revisó la distribución de los organismos en el sistema.

## 2.3 Procesamiento de datos

### Análisis estadístico

La normalidad de los datos fue revisada a través de la prueba de Shapiro Wilk, la homocedasticidad fue verificada a través de la prueba de Levene. Un análisis de varianza de una vía (ANOVA) fue aplicada para determinar si existe o no diferencia significativa entre los tratamientos de exposición. Una prueba de Tukey fue utilizada para identificar que medias son distintas.

### Cálculo de la CL50

El cálculo de la CL50 fue realizado con la aplicación de la fórmula de regresión lineal:

$$y = y_1 + \frac{(x - x_1) * (y_2 - y_1)}{x_2 - x_1}$$

### Cálculo de fuga/evasión

El cálculo de la fuga fue basado en el método descrito por Moreira-Santos *et al.* 2008:

$$Fugados = (NE - NO)$$

Donde:

(NE) = número de organismos esperados

(NO) = número de organismos observados

Para calcular la evasión (fuga) en porcentajes (%) se utilizó la fórmula:

$$Fuga = (Fugados / NE) * 100$$

Donde:

NE es el número de organismos que se espera en cada compartimento, considerando una distribución homogénea de los organismos observados, lo que supone ninguna preferencia para cualquier concentración de exposición. Se calculó con el número total de organismos observados dentro de los compartimentos, y dividido entre el número correspondiente al compartimento. Por ejemplo, para la sección más contaminada (#7; 100% de agua del test), el número de organismos que se espera es igual al número total de organismos observados dentro de las secciones #1 a #7 dividido para el número de la sección, en este caso (es decir, 7).

NO es igual a los organismos observados en cada compartimento, sumados a los demás compartimentos con concentraciones más altas dentro de un mismo sistema.

## 3. RESULTADOS

### 3.1 Bioensayo de toxicidad de la especie *Scenedesmus sp*

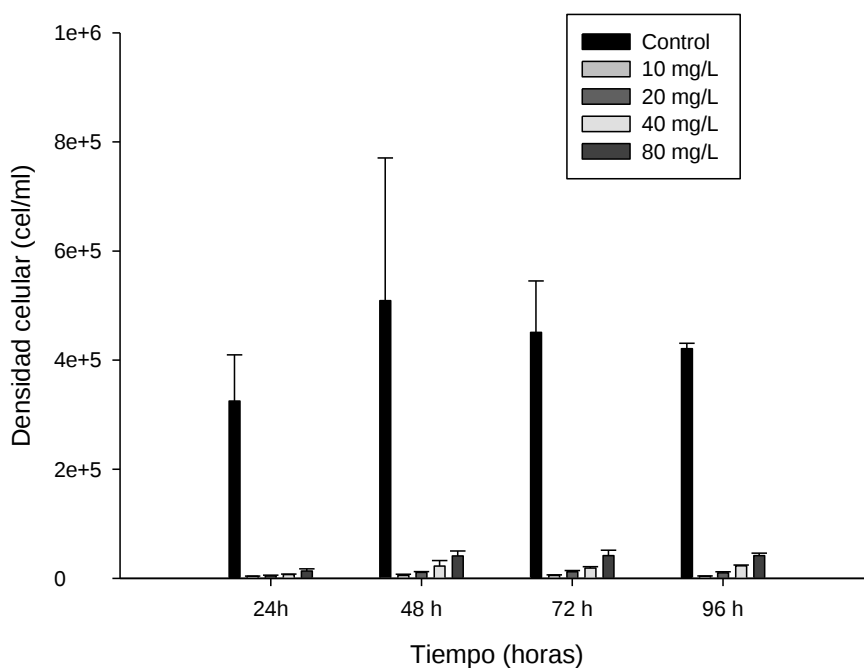


Fig.3 Densidad celular de la microalga *Scenedesmus sp* expuesta a distintas concentraciones de azitromicina

En la figura 3 se observa que la exposición a diferentes concentraciones de azitromicina ejerce un efecto inhibitorio sobre el crecimiento de la microalga *Scenedesmus sp*, siendo este significativo con respecto al control ( $P<0,05$ ), incluso en las concentraciones más bajas de exposición este efecto se mantiene durante todo el ensayo.

### 3.2 Bioensayo de exposición no forzada con el camarón blanco *L. vannamei*.

Previo al ensayo de exposición no forzada se realizó un ensayo de toxicidad aguda donde se expusieron a los organismos a 100, 200, 400 y 800 mg/l de azitromicina durante 96 horas, y no se registró mortalidad. Esto sugiere que la CL50 de azitromicina para la especie *L. vannamei* está por encima de 800 mg/L.

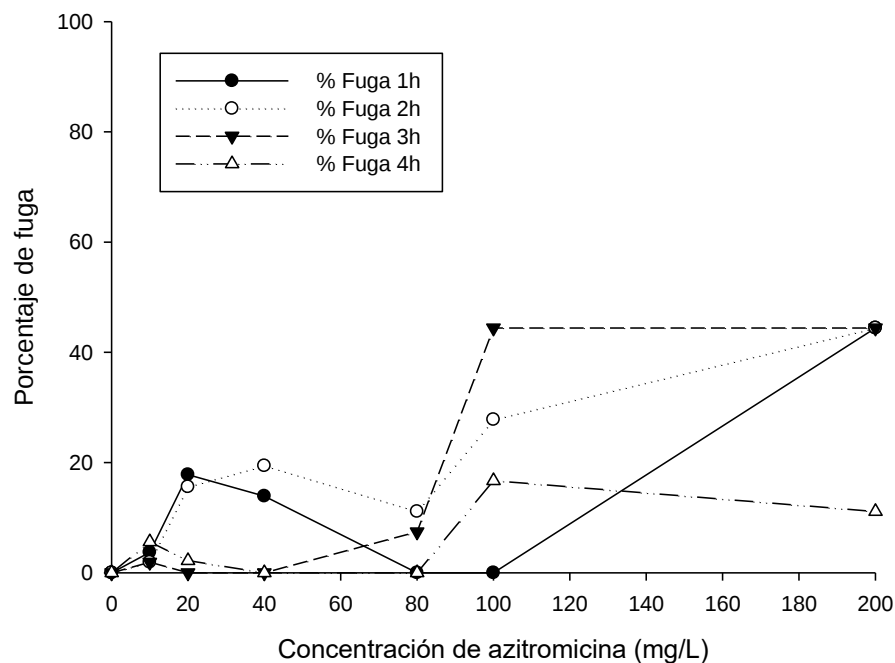


Fig.4 Porcentaje de fuga de la especie *Litopenaeus vannamei* expuestos a distintas concentraciones de azitromicina

En la figura 4 se observa que la respuesta de fuga en las concentraciones de 10 a 80 mg/L de azitromicina generalmente fue baja durante todo el ensayo. En la primera, segunda y tercera hora se observó el máximo porcentaje de fuga (44%) a la concentración de 200 mg/L, aunque en la tercera hora de ensayo en la concentración de 100 mg/L de

azitromicina también se alcanzó un 44% de fuga. La respuesta observada estuvo relacionada con la dosis de exposición ( $p < 0,05$ ).

## 4. DISCUSIÓN

La evaluación ecotoxicológica de productos farmacéuticos en el ambiente acuático es un área de investigación emergente a nivel global (José Iannacone, 2009). Desde el nivel trófico primario del ecosistema *Scenedesmus sp* es una microalga ampliamente utilizada en estudios ecotoxicológicos, debido a su rápida tasa de crecimiento, sensibilidad a contaminantes y su rol clave en la producción primaria. Por otro lado, *Litopenaeus vannamei* es una especie de alta relevancia ecológica y económica, representa un bioindicador adecuado para evaluar efectos subletales y crónicos de la azitromicina en organismos superiores. Esta selección permite identificar y comparar los efectos del fármaco en diferentes componentes del ecosistema acuático, proporcionando una comprensión más completa de sus posibles impactos ecológicos.

El efecto inhibitorio de la azitromicina sobre *Scenedesmus sp* fue evidente desde las primeras 24h de exposición y se mantuvo a lo largo del periodo experimental, lo que sugiere una respuesta temprana y sostenida de la microalga frente a la presencia del antibiótico. Otros estudios de evaluación medioambientales realizados mencionan que la azitromicina es un fármaco incluido en la lista de observación (*Watch list*) europea, por lo que es un fármaco cuya toxicidad resulta preocupante. (Agency, 2025).

Por otra parte, aunque todas las concentraciones ensayadas mostraran un efecto inhibitorio similar, no se evidenció un patrón dosis-respuesta claramente definido entre los tratamientos con azitromicina. A partir de las 48 horas se observó una ligera tendencia al aumento de la densidad celular especialmente en las concentraciones más altas de exposición, esto podría estar asociado a mecanismos de aclimatación celular, como la activación de rutas de detoxificación, cambios en la permeabilidad de la membrana o la selección de células más tolerantes.

Esta investigación coincide con el estudio realizado (Miguel González Pleiter, 2013), donde se determinó que la azitromicina inhibe el crecimiento microalgal. Es conocido que las alteraciones en el crecimiento algal se pueden traducir en desequilibrios de la disponibilidad de nutrientes y oxígeno, que afectaría la estructura y función del

ecosistema acuático. Otro estudio realizado con la especie *Chlamydomonas reinhardtii* también determinó que la azitromicina incide directamente en el crecimiento de la microalga, incluso en bajas dosis, así como disminuye fuertemente el rendimiento fotosintético en las concentraciones del ensayo (Fernández González E., 2023)

Respecto a la toxicidad en organismos vivos, la normativa europea ha pautado un sistema de clasificación de sustancias con base en su categoría de riesgo de acuerdo a la concentración letal media (CL50) en organismos acuáticos. Compuestos con una CL50 menor a 1 mg/L se clasifican como extremadamente tóxicos, aquellos con CL50 entre 1 y 10 mg/L son tóxicos y los valores de CL50 entre 10 y 100 mg/L corresponden a sustancias catalogadas como peligrosas (Pastrana *et al* 2015). En este sentido, por los valores de CL50 de azitromicina determinados para *L. vannamei* en el presente estudio (>800mg/L) este fármaco no sería considerado como peligroso. No obstante, hay que tener en consideración que la mortalidad en la respuesta más extrema en ensayos de toxicidad aguda al ser exposición a altas concentraciones en poco tiempo.

Por otra parte, si se tiene en consideración la respuesta de *L. vannamei* durante su exposición a azitromicina en el ensayo de fuga, este comportamiento se considera una herramienta relevante en la evaluación del riesgo ecológico (Lopes *et al.*, 2004; Rosa *et al.*, 2008), y deja evidenciado la potencial toxicidad de este fármaco en los ecosistemas acuáticos.

La combinación de los resultados obtenidos en *Scenedesmus sp.* y *L. vannamei* permitió caracterizar el riesgo ambiental de la azitromicina mediante la comparación de concentraciones. Según (European Chemicals Agency , 2024) Cuando el cociente de riesgo (PEC/PNEC) supera la unidad, se evidencia un riesgo ambiental potencial que justifica medidas de gestión y monitoreo. En este contexto, como indica (Environmental Protection Agency, 2025), incluso efectos subletales detectados en ambos bioindicadores pueden ser ecológicamente relevantes a largo plazo, especialmente bajo escenarios de exposición crónica.

## 5. CONCLUSIONES

- La marcada inhibición del crecimiento en la microalga *Scenedesmus sp* expuesta a azitromicina evidenció la alta toxicidad de este fármaco para los ecosistemas acuáticos.
- El valor de la CL50 >800 mg/L de azitrimicina para *Litopenaeus vannamei* es relativamente alto ya que está por encima de 100 mg/L, por consiguiente, este fármaco no sería considerado como peligroso según el sistema de clasificación que ha pautado la normativa europea. Sin embargo, es importante tener en cuenta que para evaluar el riesgo ambiental de este fármaco también se deberían realizar ensayos de exposición crónica, ya que permitirían hacer una valoración de la potencial toxicidad de este fármaco en un periodo más amplio en tiempo.
- La combinación de bioensayos subletales (crecimiento algal), letales (CL50), y comportamentales (fuga) permitió una evaluación integral de la toxicidad de la azitromicina, demostrando que este antibiótico puede generar efectos adversos a distintos niveles de organización biológica. En adición, se válida la utilidad de las especies *Scenedesmus sp* y *L. Vannamei* como bioindicadores de la potencial toxicidad de este fármaco.

## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agency, E. M. (25 de 10 de 2025). *Art 31 - Azithromycin - EMEA-H-A-31-1532 - PHC*.  
Obtenido de Art 31 - Azithromycin - EMEA-H-A-31-1532 - PHC:  
[https://www.ema.europa.eu/es/documents/referral/azithromycin-article-31-referral-changes-use-antibiotic-azithromycin\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/referral/azithromycin-article-31-referral-changes-use-antibiotic-azithromycin_es.pdf)
- Aquaefundacion. (20 de 5 de 2021). *fundacionaquae*. Obtenido de  
<https://www.fundacionaquae.org/wiki/contaminantes-emergentes>
- Araújo, C., Shinn, C., Mendes, L., Delello-Schneider, D., Sanchez, A., & Espíndola, E. (2014). Avoidance responde of Danio rerio to a fungicide in a linear contamination gradient. *Science of the Total Environment*. Vol.484, 36-42.
- Charity, E. (Agosto de 2009). *Scielo*. Obtenido de Biomass production of microalga Scenedesmus sp. with wastewater from fishery:  
[https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0254-07702009000200005](https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0254-07702009000200005)
- Environmental Protection Agency, U. (2025). *southern scientific services*. Obtenido de Explicación de la PNEC: Control de la contaminación farmacéutica en masas de agua:  
<https://southernscientificireland.com/2025/01/09/pnec-determination/>
- European Chemicals Agency . (2024). *ECHA*. Obtenido de Documento de orientación sobre los requisitos de información y sobre la valoración de la seguridad química:  
<https://echa.europa.eu/es/guidance-documents/guidance-on-information-requirements-and-chemical-safety-assessment>
- González, E. F. (2023). *Toxicidad de contaminantes emergentes farmacéuticos sobre la microalga modelo Chlamydomonas reinhardtii*. Universidad de la Coruña, Coruña. Obtenido de  
[https://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/2183/33369/FernandezGonzalez\\_Elena\\_TFG\\_2023.pdf?sequence=2](https://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/2183/33369/FernandezGonzalez_Elena_TFG_2023.pdf?sequence=2)
- Huertas Rodríguez, L. X. (2023). *Modelo conceptual para la caracterizacion de los procesos involucrados con la presencia de antibióticos en aguas de la cuenca media y alta del río Bogotá*. Universidad Nacional de Colombia, Bogota. Obtenido de  
<https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/84863>
- Isabel Martínez-Alcalá, J. S. (2020). Antibióticos como contaminantes emergentes. Riesgo ecotoxicológico y control en aguas residuales y depuradas. *revistaecosistemas*, 20-70. Obtenido de <https://revistaecosistemas.net/index.php/ecosistemas/article/view/2070>
- J.Parnhamabc, M. (Agosto de 2014). *ScienceDirect*. Obtenido de Azitromicina: mecanismos de acción y su relevancia para aplicaciones clínicas: [https://www-sciencedirect-com.translate.goog/science/article/abs/pii/S0163725814000552?\\_x\\_tr\\_sl=en&\\_x\\_tr\\_tl=es&\\_x\\_tr\\_hl=es&\\_x\\_tr\\_pto=tc](https://www-sciencedirect-com.translate.goog/science/article/abs/pii/S0163725814000552?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es&_x_tr_pto=tc)
- José Iannacone, L. A. (2009). Evaluación del riesgo acuático de siete productos farmaceuticos sobre Daphnia magna. *scielo*, 10. Obtenido de <http://www.scielo.org.pe/pdf/ecol/v8n1-2/a09v8n1-2.pdf>
- Lopes, I; Baird, D; Ribeiro, R. 2004. Avoidance of Copper Contamination by Field Populations of Daphnia longispina. *Environmental Toxicology and Chemistry*, Vol. 23, No 7, pp. 1702-1708.

- Miguel González Pleiter, I. R. (15 de abril de 2013). Toxicidad de cinco antibióticos y sus mezclas para organismos acuáticos fotosintéticos: implicaciones para la evaluación de riesgos ambientales. *sciencedirect*, 47(6), 2050-2064. Obtenido de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0043135413000377>
- Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico. (7 de septiembre de 2018). *miteco*. Obtenido de <https://www.miteco.gob.es/es/atencion-al-ciudadano/guia-de-accesibilidad.html>
- Moreira-Santos, M., Donato, C., & Lopes, I. (2008). Avoidance test with small fish: Determination of the median avoidance concentration and of the lowest-observed-effect gradient. *Environmental Toxicology Chemistry*, 27(7), 1576-1582. 27(7) 1576-1582.
- Núñez Salazar, Y. (Noviembre de 2024). *Tecnologico de Costa Rica*. Obtenido de Efecto de azitromicina sobre el crecimiento de *Chlorella sorokiniana*: <file:///C:/Users/danny/Downloads/5-EFECTO.pdf>
- Pastrana, C; Lucila, I; María, B; María, L; Blanca, T. 2015. Ecofarmacovigilancia en México: perspectivas para su implementación. *Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas* 43(3):16-40. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/579/57945705003.pdf>
- Rosa, R; Moreira-Santos, M; Lopes, I; Picado, A; Mendonca, E; Ribeiro, R. 2008. Development and Sensitivity of a 12-h Laboratory Test with *Daphia magna* Straus Based on Avoidance of Pulp Mill Effluents. *Bull. Environmental Contamination Toxicology*, Vol. 81, pp. 454-469.
- Torrente, C. (21 de agosto de 2022). *elmundo*. Obtenido de <https://www.elmundo.es/ciencia-y-salud/salud/2022/08/21/6302146cfc6c83131a8b45c2.html>